

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

878

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Georges, Marie, Emile GLEYE

Attaché de Recherches au C.N.R.S.

Né le 7 Mai 1929, à VILLEJUIF (Seine)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME
DE L'HYPER-ALPHA-GLUCOPROTIDEMIE

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS VI^e

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Georges, Marie, Emile GLEYE

Attaché de Recherches au C.N.R.S.

né le 7 mai 1929 à Villejuif (Seine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE L'HYPER-ALPHA-GLUCOPROTIDEMIE

--:-

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROcq (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel).....	DELMAS (A)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale.....	JAYLE (F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J)
Clinique carcinologique.....	REDON (H)
Clinique cardiologique.....	MOUQUIN (M)
(Beaujon.....)	SICARD (A)
(Cochin.....)	QUENU (J)
Cliniques chirur-(Hôtel-Dieu.....	
gicales (Saint-Antoine.....)	GOSSET (J)
(Salpêtrière.....)	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique.....	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice.....	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire.....	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire.....	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique.....	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale.....	LAMY (M)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants.....	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais..... GENNES (L. de)
	(Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M)
	(Lariboisière..... SOULIE (P)
	(Pitié..... DREYFUS (G)
	(St-Antoine..... KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADO
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Cliniques	(Baudelocque..... LACOMME (M)
obstétricales	(Port-Royal..... N...
	(Tarnier..... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à t. pers.)	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS ((Melle P) pr.s.ch. (BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf. (DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BIŁSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J)
Histologie	(COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J)
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale.....	(PLAS (F) (RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CASTAIGNE (P) m.conf. (CATINAT (J) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (FREZAL (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (NICK (J) (PEQUIGNOT (H) m.conf. (ROYER (P) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (LEVY (Melle J) pr.s.ch.
Pathologie médicale.....	(BOISSIER (J) (LECHAT (P) (PARROT (J) pr.s.ch. (DEJOURS (P) (GOUGEROT (L) m.conf. (KELLERSHON (KREIS (B) (PICHOT (P) (DUCHE (D) (DELBARRE (F) (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A) m.c.agr. (GRELLET (M) (CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (QUENU (L)
Pédiatrie-Puériculture.....	
Pharmacologie.....	
Physiologie.....	
Physique médicale.....	
Pneumo-phtisiologie.....	
Psychiatrie.....	
Psychiatrie infantile.....	
Rhumatologie.....	
Stomatologie.....	
Thérapeutique.....	
Urologie.....	

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)	Clinique obsté-	(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	tricale.....	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)		(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
Clinique médicale	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture.....	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	MM. HAUDUROY (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J) pr.à t.per
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de l. Faculté.....	M. LENA (J)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H) Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.....	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
	LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M.-F. JAYLE

Professeur de Biochimie médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SANDOR

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse.

En témoignage de notre vive
gratitude pour ses conseils
et l'enseignement qu'il nous
dispense depuis plusieurs
années.

A nos Camarades du Laboratoire.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE L'HYPÉRALPHA-GLUCOPROTEIDEMIE

L'étude et la signification des alpha-glucoprotéides du sérum sanguin sont dominées par deux grands courants de recherches qui primitivement séparés, vont au cours des dernières années se combiner de façon à apparaître comme deux aspects d'un même phénomène. Il s'agit de l'hyper alpha-globulinémie et de l'augmentation des sucres liés aux protéines.

Nous allons faire un exposé historique de ces deux questions en les isolant pour la facilité de l'exposé bien que pendant ces dernières années il soit difficile de déterminer dans les importants travaux qui leur sont consacrés, la part qui revient à l'un ou à l'autre phénomène.

° °

HISTORIQUE

DES HYPER-ALPHA-GLOBULINEMIES

L'étude des différentes fractions protéiques a été mise sur une nouvelle base par TISELIUS (1) (2). Les travaux de cet auteur ont abouti à une classification basée sur les vitesses des protéides dans un champ électrique. TISELIUS montre l'existence de plusieurs fractions. Classées par mobilité décroissante, nous trouvons : l'albumine, l'alpha, la bêta et la gamma-globuline. Il est aussi le premier à signaler

-
- (1) A. TISELIUS - Nova Acta Soc. Sci. Upsal. 1930 T. 7 série IV N° 4.
 - (2) A. TISELIUS - Biochem Journal 1937 T. 31, page 1464.

que BLIX (1) a observé dans son laboratoire l'augmentation du taux des alpha-globulines au cours de la pneumonie lobaire. Dans un travail fondamental, LONGSWORTH, SHEDLOWSKY et MAC-INNES (2) retrouvent ce fait, et ces auteurs, comme d'autres, vont l'étendre aux différents états phlegmasiques. Ils soulignent les rapports de l'hyper alpha-globulinémie avec la fièvre et ils insistent sur l'augmentation du rapport alpha-globuline/albumine, résultant de l'accroissement de l'alpha-globuline et de la diminution simultanée de l'albumine, ces deux modifications survenant régulièrement dans ces états. Ces auteurs retrouvent de telles modifications dans la péritonite, l'abcès amygdalien, le rhumatisme fébrile et certaines leucoses. D'autres les signalent dans la scarlatine (3), le rhumatisme articulaire aigu (4) et dans les arthrites rhumatoïdes (5).

En France, POLONOVSKI et JAYLE, en partant de leurs études sur les peroxydases animales (6), montrent l'augmentation du taux de l'haptoglobine dans les syndromes infectieux. Il s'agit d'une globuline particulière découverte

-
- (1) A. TISELIUS - Kolloïd. Ztschr. 1938 85
page 129
 - (2) L.G. LONGSWORTH, T. SHEDLOWSKY, D.A. MAC-INNES, Jour. of exp. med. 1939 70 p. 399.
 - (3) V.P. DOLE, R.F. WATSON et S. ROTHBARD,
Jour. of clin. invest. 1945 24 p. 648.
 - (4) J. Jr. LUTSCHER, Jour. of clin. invest.
1940 19 p. 313.
 - (5) N. SWARTZ, NORD Med. 1943 18 p. 673.
" " " 1944 23 p. 1713
 - (6) POLONOVSKI et M.F. JAYLE, Bull.soc.chim.
biol. 1939 vol. 21 p. 87

par eux. Les travaux de JAYLE et de ses collaborateurs vont préciser la nature de cette fraction. Ils montrent qu'il s'agit d'une alpha-2-globuline se combinant à l'hémoglobine (1). JAYLE constate qu'en pathologie, l'augmentation des alpha-2-globulines est rigoureusement proportionnelle à celle de l'haptoglobine. La fraction non haptoglobulinique des alpha-2-globulines peut être considérée comme une constante aussi bien pour les sérums normaux que pathologiques (2). JAYLE et BOUSSIER l'isolent à l'état pur et déterminent sa composition chimique (3). Ils montrent que l'haptoglobine de nature mucoprotéique est le principal composé responsable de l'augmentation des polysaccharides totaux et de la glucosamine sérique au cours des états inflammatoires (4). Il s'agit donc de la fraction dynamique des alpha-2-globulines.

SHEDLOVSKY et SCUDDER (5) trouvent une augmentation des alpha-2-globulines dans l'infarctus du myocarde, les fractures, les brûlures, la tuberculose et les cancers. Ils rattachent ces modifications humorales à l'inflammation et à la destruction tissulaire. Dans une très bonne étude sur les modifications électrophorétiques de certaines affections cardiovasculaires, DONZELOT, KAUFMANN et DE MENDE (6) constatent l'augmentation des alpha-globulines dans l'infarctus du myocarde. Pour ces auteurs, les modifications protéiques sont, dans cette affection, en rapport avec l'étendue

-
- (1) M.F. JAYLE et J. BADIN, Comp.rendu de la Soc.Biol. 1950 vol. 144 p. 1475
 - (2) M.F. JAYLE, G. BOUSSIER, J. BADIN, Bull.Soc. chim.biol. 1952 vol. 34. p. 1063.
 - (3) M.F. JAYLE, G. BOUSSIER, La Presse Med. 1954 vol. 62 p. 1752
 - (4) M.F. JAYLE, G. BOUSSIER, M.J. BATIAS, Comp. rendu de la Soc.biol. 1955 vol. 149 p. 46.
 - (5) T. SHEDLOVSKY and SCUDDER, J. exp.med. 1949 vol. 57 p. 701.
 - (6) E. DONZELOT, H. KAUFMANN, S. DE MENDE, La Presse Med. 1949 vol. 57 p. 761.

du foyer nécrotique. SEIBERT et ses collaborateurs (1), trouvent que le taux des alpha-globulines est augmenté dans les cancers avancés et la tuberculose. ROTTINO et son équipe(2) retrouvent dans les formes graves de la maladie d'Hodgkin, l'hyper-alpha-globulinémie et l'hypoalbuminémie. Ils constatent que les modifications sont beaucoup plus caractéristiques de l'état général du malade que de l'envahissement des tissus sains par le processus tumoral. Des faits analogues sont retrouvés en France par JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs (3). TULLIO-ARENDS, COONRAD et RUNDLES (4) (5), trouvent de telles modifications dans la maladie d'Hodgkin, le lymphome, le mycosis fongoïde et certaines leucémies. Ces auteurs remarquent que ces modifications ne sont pas spécifiques des différentes affections. Elles traduiraient des troubles du métabolisme ou des modifications de l'organisme. PETERMANN(6) (7), note l'hyper-alpha-globulinémie et l'hypoalbuminémie dans les cancers gastriques, les lymphomes et les leucémies. Pour cet auteur, ces modifications proviendraient d'une balance azotée négative ou bien d'une destruction

-
- (1) F.B. SEIBERT, M.V. SEIBERT, A.J. ATNO and H.W. CAMBELL, J. Clin. Invest. 1946 vol. 26 p. 90.
 - (2) A. ROTTINO, D. SUCHOFFAND, K.G. STERN, J. Lab. and clin. med. 1948 vol. 33 p. 624
 - (3) L. JUSTIN-BESANÇON, La Semaine des Hôpitaux 1955, vol. 31, RM p. 61
 - (4) T. ARENDS, E. COONRAD and W. RUNDLES, The Amer. Jour. of Med. 1954 vol. 16 p. 833
 - (5) R.W. RUNDLES, E. COONRAD, T. ARENDS, The Amer. Jour. of med. 1954 vol. 16 p. 842.
 - (6) M.L. PETERMANN and K. HOGNESS Cancer 1948 vol. I p. 100.
 - (7) M.L. PETERMANN, D.A. KANOVSKY and K. HOGNESS Cancer 1948 vol. I p. 109.

tissulaire. SEIBERT et NELSON (1), constatent dans la tuberculose humaine, une diminution de l'albumine avec une augmentation des alpha- et gamma-globulines. Dans la tuberculose expérimentale du lapin, ils trouvent une diminution de l'albumine et une augmentation des bêta-globulines. HOCH-LIGETI, IRVINE et SPRINKLE (2), signalent la fréquence de l'hypoalbuminémie et de l'hyper-alpha-globulinémie survenant le 3ème jour après différentes interventions chirurgicales, et ils notent que ces réactions dépendent de l'état antérieur. Un organisme déjà soumis à un stress ne présente pas ces modifications. Ils pensent que ces perturbations sont en rapport avec la balance azotée négative survenant à la suite de l'opération. Sur le plan expérimental, ces auteurs (3) signalent dans un travail portant sur l'action des différentes hormones et interventions chirurgicales aseptiques, que l'augmentation du taux des alpha-globulines et la diminution de l'albumine sont liées à la balance azotée négative. Ce syndrome de balance azotée négative survenant au cours des différentes agressions de l'organisme est remarquablement exposé par POLLACK et HALPERN (4). Dans des études expérimentales, GJESSING et CHANUTIN (5) retrouvent ce même syndrome protidique chez des chiens soumis à différents stress (chaleur, froid, abcès à l'essence de térébenthine, fracture, moutarde à l'azote).

- (1) F.B. SEIBERT and J.W. NELSON Amer. Rev. Tuberculosis 1943 vol. 44 p. 66
- (2) K. HOCH-LIGETI, K. IRVINE and E.P. SPRINKLE Pro.Soc.Exp.Biol. and med. 1953 vol. 84 p. 707.
- (3) C. HOCH-LIGETI, K. IRVINE, Pro.Soc.Exp. biol.med. 1954 vol. 87 p. 324
- (4) H. POLLACK and S.L. HALPERN, advances in proteine chem. 1951 vol. 6 p. 383
- (5) A. CHANUTIN and E.C. GJESSING, the Jour. of biol.chem. 1946 vol. 165 p. 421.

Ils attribuent l'hypoalbuminémie au passage de l'albumine à travers les capillaires lésés au niveau des zones atteintes par la lésion. L'hyper-alpha-globulinémie serait liée à des troubles métaboliques sur lesquels MENKIN (1) et MOORE (2) ont attiré l'attention ; ceux-ci pourraient être à l'origine des modifications humorales. De telles modifications se retrouvent chez les animaux soumis à des carences azotées. WEECH et GOETTSCH (3), signalent la diminution de l'albumine dans celles-ci. D'autres auteurs (4) (5), trouvent l'hyper-alpha-globulinémie grâce à l'introduction de l'électrophorèse. Nous avons montré avec SANDOR (6), que l'injection d'adrénaline à des cobayes reproduisait le syndrome d'hyper-alpha-glucoprotidémie.

HOEHNE et ses collaborateurs (7), de même que WINKLER (8) trouvent une hyper-alpha-globulinémie chez des animaux soumis à des rayons X ; pour des doses moyennes, les modifications apparaissent le 3ème jour et sont maximum entre le 6ème et le 12ème jour.

Dans le domaine des maladies endocriniennes,

-
- (1) V. MENKIN Sciences 1946 vol. 165 p. 421
1945 vol. 101 p. 422.
 - (2) F.D. MOORE, the Harvey Lectures 1956 - 1957
vol. 52 p. 74.
 - (3) A.A. WEECH and E. GOETTSCH, Bull. Johns
Hopkins Hospital, 1938, vol. 63, p. 181.
 - (4) L.J. ZELDIS, E.L. ALLING, A.B. Mc COORD
and J.P. KULKA, Jour.Expe.Med. vol. 82
p. 157.
 - (5) B.F. CHOW, J.B. ALLISON, W.H. COLE and
R.D. SEELEY Proceed. Soc.Exp.biol. and med.
1945 vol. 60 p. 14.
 - (6) M. GLEYE et G. SANDOR, An.Inst.Pasteur 1956
vol. 91, p. 249
 - (7) HOEHNE, H.A. KUENKEL et R. AGNER, Klin.
Wohschr. 1955 vol. 33 p. 284
 - (8) C. WINKLER et G. PASCHKE, Klin.Wohschr.1955
vol. 33 p. 1011.

KEIDING (1) trouve dans le diabète une augmentation du taux de l'alpha-2-globuline souvent décrite avant lui. Il constate que l'hyper-alpha-globulinémie s'accroît avec les lésions rénales en même temps qu'apparaît l'hypoalbuminémie. LEWIS et MAC CULLAGH (2), constatent dans les hyper-thyroïdies la fréquence d'une albumine basse et d'une hyper-alpha-globulinémie : Ils attribuent la diminution de l'albumine à des troubles hépatiques. Enfin pour terminer cette revue des affections à hyper-alpha-globulinémie, signalons la néphrose lipopéidique dont les importantes modifications sont décrites dès 1940, par LONGSWORTH. et MAC INNES (3).

Dans le domaine physiologique nous trouvons l'hyper-alpha-globulinémie dans deux états importants : la grossesse et l'état foetal. LONGSWORTH, CURTIS et PEMBROKE (4), sont les premiers à signaler une hyper-alpha-globulinémie pendant les derniers mois de grossesse ; ces faits seront confirmés par de nombreux auteurs.

Quant au fœtus, il faut distinguer les animaux à placenta imperméable aux protéines des autres. Chez ces derniers les phénomènes seront masqués par l'inondation des protéines maternelles dans la circulation foetale survenant après la perméabilisation du placenta.

Nous commençons par les animaux à placenta imperméable, JAMESON, TOSTADO et SARTOR (5),

-
- (1) N.R. KEIDING, Proc.Soc.Exp.Biol.and Med. 1954 vol. 186 p. 390.
 - (2) A. LEWIS and E.O. MAC CULLAGH, Amer.J.of Med. Sci. 1944 vol. 208 p. 727.
 - (3) L.G. LONGSWORTH and D.A. MAC INNES; The Journ. of Exp.Med. 1940 vol. 71, p. 77.
 - (4) L.G. LONGSWORTH, R.M. CURTIS and R. Jr PEMBROKE, J. of Clin.Invest. 1945 vol. 24 p. 46.
 - (5) E. JAMESON, C. ALVAREZ-TOSTADO and H.H. SARTOR Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1942 vol. 51 p. 163.

sont les premiers à faire de telles études à l'aide de l'électrophorèse chez les jeunes veaux immédiatement après la mise à bas et avant l'ingestion de colostrum. Ils trouvent chez le jeune bovidé 57 % d'albumine, 36,8 % d'alpha et 5 % de bêta, mais pas de gamma-globuline. Après l'absorption de colostrum, la composition du sérum change ; ces auteurs constatent une augmentation des bêta et gamma-globulines. PEDERSEN (1) montre grâce à l'ultra-centrifugation la présence d'une globuline pratiquement absente du sérum de vache. La constante de sédimentation est de 3 S, alors que les globulines de l'animal adulte ont une constante de 7 S ; cette globuline de poids moléculaire de 45.000 est retrouvée en quantité importante dans le sérum de poulain. PEDERSEN propose pour elle le nom de fétuine. Chez les équidés POLSON (2) trouve des différences entre le sérum de cheval adulte et le sérum de poulain précolostral, ce dernier étant moins concentré en protéines totales mais contenant 65 % d'albumine, 32 % d'alpha et 3 % de bêta et pas de gamma-globuline ; celle-ci n'apparaît qu'après l'ingestion de colostrum. En comparant les sérums de mouton et d'agneau, CHARLWOOD et THOMSON (3), arrivent à des résultats analogues. MOORE, SHEN et ALEXANDER (4) trouvent dans le sérum de l'embryon de poulet une bêta-glucoprotéide, représentant 90 % des protéides sériques totales.

Chez les animaux à placenta perméable, les phénomènes sont, comme nous l'avons dit, différents. Le sérum de l'embryon humain a donné

- (1) K.O. PEDERSEN Nature 1944 vol. 154 p.575
- (2) A. POLSON, Nature 1943 vol. 152 p. 413.
- (3) P.A. CHARLWOOD, A. THOMSON, Nature 1948 vol. 161 p. 59.
- (4) D.H. MOORE, S.C. SHEN and C.S. ALEXANDER, Pro.Soc.Exp.Biol.Med. 1945 vol. 58 p. 307.

lieu à plusieurs travaux. MOORE, MARTIN DU PAN et BUXTON (1) étudient le sérum foetal entre le 3ème et le 9ème mois. Ils constatent une augmentation de la concentration en protéines. La composition de celles-ci se modifie simultanément. L'albumine passe de 73 % à 65 %, l'alpha-globuline de 7,7 à 4,4 %, la bêta-globuline de 13,4 à 6,6 %, la gamma-globuline de 5,8 % à 23,4 %. Nous voyons donc que les alpha et bêta-globulines représentent 80 % des globulines du foetus de trois mois. Les travaux de BERGSTRAND et CZAR (2), qui ont pu faire des électrophorèses chez des foetus de 9 à 15 semaines provenant d'avortements légaux, complètent bien ceux de MOORE, MARTIN DU PAN et BUXTON. Ces auteurs trouvent une protéine de mobilité intermédiaire à l'albumine et à l'alpha-I-globuline. Cette fraction disparaît au 4ème mois de la gestation (3). Elle pourrait correspondre à la fœtuine. L'étude immunoélectrophorétique (4) montre que les gamma-globulines n'apparaissent qu'au 3ème mois de la gestation dans le sérum foetal de l'homme, au moment où le placenta devient perméable. BRAMBELL (5), dans l'étude du sérum foetal de lapin, trouve une ressemblance avec le sérum adulte, mais il note une forte hyper-bêta-globulinémie.

-
- (1) D. MOORE, R. MARTIN DU PAN and C.L. BUXTON
Amer.J. Obs.gynéco. 1949 vol. 57 p. 312.
 - (2) G. BERGSTRAND and B. CZAR, Scand.J.Clin.
and Aab.Invest. 1957 vol. 7 p. 27.
 - (3) J. BODMAN, Clin.chim.acta. 1959 vol. 4
p. 103.
 - (4) J.J. CHEIDEGGER, E. MARTIN, G. ROTTON;
Schwei.Medizi.Wolchen. 1956 vol. 86 p. 224
 - (5) F.W.R. BRAMBELL, W.A. HEMMINGS, M. HENDERSON,
and R.A. KECKWICK, Pro.Roy.Soc.biol. vol. 141
p. 300.

HISTORIQUE DES HYPER- GLUCOPROTEIDEMIES

A l'hyper-alpha-globulinémie se trouve associée l'augmentation du taux des glucides liés aux protéines sériques. Nous trouvons cette modification dans les états pathologiques et physiologiques que nous avons envisagés dans la première partie de notre exposé historique.

Dès la fin du siècle dernier des chercheurs attirent l'attention sur le fait que les protéides sériques contiennent des restes glucidiques. FREUND (1) isole en 1892 une substance riche en glucides. Il y a tout lieu de croire qu'il s'agit de ces gluco-protéides très riches en glucides que nous appelons aujourd'hui "séromucoïdes". MORNER (2) obtient de l'hydrolysate de la sérum-globuline une osazone. KRAWKOFF (3) trouve des résultats analogues pour la sérum albumine. ZANETTI (4) isole et caractérise les séromucoïdes. LANGSTEIN (5) montre la présence de benzylglucosamine après benzylation d'un mélange obtenu par hydrolyse d'une albumine sérique. Signalons en France les travaux de BIERRY (6) qui confirme la présence du sucre engagé dans des combinaisons avec les protéines, et dont le pouvoir réducteur n'est mis en évi-

(1) F. FREUND, Zentr. Physio. 1892 vol. 6 p.345.

(2) MORNER, Zentr.Physio. 1893, vol. 7, p. 581.

(3) N. KRAWKOFF, Pflüger's Arch. 1896 vol. 65
p. 281.

(4) ZANETTI C.H., Ann.Farmacover.Chim.1897 p.²⁶ 529.

(5) L. LANGSTEIN, Beitr.Chemi.Physio. und Path.
1902 vol. I p. 259.

(6) H. BIERRY, C.R. Acad. Sci. 1913 vol. 156
p. 2010

"

1914 vol. 158

p. 61.

dence qu'après hydrolyse acide, mais non par l'action de l'émulsine ou de l'invertase. Il discute avec LEPINE (1) la nature des liaisons sucre-protéine.

L'augmentation du taux de ces glucoprotéides dans de divers états physiologiques et pathologiques a été à l'origine de nombreuses hypothèses concernant leur lieu de synthèse et leur signification, comme nous allons le voir.

WEST (2) montre l'augmentation du taux de l'hexosamine sérique dans les états fébriles. WINZLER (3) et ses collaborateurs étudient dans le déféquat perchlorique les séromucoïdes. Ils constatent l'augmentation importante de ces substances au cours du cancer. Ils trouvent aussi des valeurs élevées dans la pneumonie et l'infarctus du myocarde. SEIBERT (4) trouve une augmentation des glucides liés aux protéines dans la tuberculose et il constate que chaque fois l'électrophorèse montre une augmentation des alpha-2-globulines. De l'analyse chimique de ces fractions obtenues par la méthode de COHN, il déduit que l'augmentation des alpha-globulines riches en glucides explique ce fait. SHETTLAR (5) trouve des résultats analogues ; les polysaccharides sériques sont augmentés surtout dans les tumeurs

-
- (1) LEPINE, Le sucre du sang, 1918 Paris.
 - (2) R. WEST, Trans.Assoc.Amer.Physi. 1936, vol. 51 p. 230.
 - (3) R.J. WINZLER, A.W. DEVOR, J.W. MEHLAND and I.M. SMYTH J. Clin.Inv. 1948 vol. 27 p. 609.
 - (4) B. SEIBERT, M.L. PFAFF and M.V. SEIBERT, Arch. of Biochemistry 1948 vol. 18 p. 279.
 - (5) M.R. SHETTLAR, Texas Reports on Biol. and Med. 1952 vol. 10 p. 228.

malignes. La variation est plus faible dans les arthrites et les infections bactériennes. KUHNS et CRITTENDEN (1), en comparant le protidogramme et le glucidogramme dans les affections rhumatismales, constatent l'augmentation des glucides dans la fraction alpha-2-globulinique. BOAS (2), KUSHNER (3) et leurs collaborateurs montrent l'augmentation des hexosamines et des séromucoïdes au cours des interventions chirurgicales et de l'infarctus du myocarde. Ils pensent à un mécanisme surrénalien ou à des destructions tissulaires. Dans un travail plus récent sur l'hexosamine sérique, BOLLET (4), constate que le rapport hexosamine/alpha-I est le seul qui augmente de façon significative au cours du R.A.A. et des arthrites rhumatoïdes. L'augmentation de l'hexosamine dans les autres fractions globuliniques est de même amplitude que l'élévation de la fraction protéique. Il constate par exemple que le rapport hexosamine/alpha-2 reste constant au cours du R.A.A. bien que les deux termes augmentent. Pour BOLLET, il y aurait donc une fraction particulièrement riche en hexosamine et de mobilité alpha-I qui augmenterait dans ces maladies.

En 1949, GERSH et CATCHPOLE (5) émettent une hypothèse au sujet de l'état dynamique de la substance fondamentale conjonctive.

-
- (1) W.J. KUHNS and J. CRITTENDEN, J. Lab. and Clin. Med. 1955 vol. 46 p. 398.
 - (2) N.F. BOAS, A.J. BOLLET, J.J. BUNIN, J. Clin. Invest. 1955 vol. 34 p. 782.
 - (3) D.S. KUSHNER... , J. Lab. and Clin. Med. 1956 vol. 47 p. 409.
 - (4) A.J. BOLLET, J. Clin. Invest. 1957 vol. 36 p. 51.
 - (5) I. GERSH and H. CATCHPOLE, The Jour. of Anato. 1949 vol. 85 p. 457.

Dans une étude essentiellement histologique, ils insistent sur les modifications des glycoprotéides de ce tissu qui, selon eux, sous l'influence d'enzymes sécrétés par les fibroblastes, se dépolymérisent et passent dans le sang et la lymphe. Ils décrivent de telles modifications aussi bien dans les états physiologiques (croissance, ossification, grossesse) que dans les états pathologiques.

CATCHPOLE (1) trouve dans les tumeurs expérimentales des souris une augmentation des glycoprotéines dans les zones bordant le tissu tumoral. Il pense que le passage de ces substances dans le sang est responsable de l'augmentation des glycoprotéines observée dans cet état. BOAS et PETERMAN (2) trouvent une augmentation de l'hexosamine chez des rats en période de croissance ou bien soumis à des stress. SHETTLAR et BRYAN (3) étudient le taux des polysaccharides sériques chez le chien après la production d'un abcès stérile à l'essence de térébenthine, ou bien d'un abcès microbien, ainsi qu'à la suite d'interventions chirurgicales. Dans tous les cas les polysaccharides augmentent. L'élévation est indépendante de la réaction fébrile et le maximum se produit 3 à 6 jours après le début de l'expérience. SHETTLAR et BRYAN pensent à une corrélation avec la prolifération tissulaire car la réponse de l'organisme ne correspond pas à la phase de destruction. L'augmentation des polysaccharides sériques est indépendante des lésions et se prolonge pendant la réparation tissulaire.

- (1) H. CATCHPOLE, Pro.Soc.Exp.Biol. and Med. 1950 vol. 75 p. 221.
- (2) N.F. BOAS and A.F. PETERMAN, Pro.Soc. Exp.Biol. and Med. 1949 vol. 82, p. 19
- (3) M.R. SHETTLAR and R.S. BRYAN, Pro. Soc. Exp.Biol. and Med. 1949 vol. 72 p. 294

WERNER (1) trouve des modifications analogues chez le lapin intoxiqué et cet auteur émet l'hypothèse que l'augmentation de ces fractions pourrait servir de transport de métabolites pour la régénération tissulaire. En France, ROMANI (2) fait des travaux sur le granulome inflammatoire. Il attribue l'augmentation des glucoprotéines et des alpha-globulines à l'existence de remaniement de la substance fondamentale conjonctive. Dans la tuberculose expérimentale chez différents animaux, HUDGINS et PATNODE (3) ne trouvent pas de parallélisme entre les modifications humorales et l'importance des lésions.

Dans le domaine physiologique, nous trouvons la même corrélation entre l'hyper-alpha-globulinémie et l'augmentation des glucoprotéines. SHETLAR et ses collaborateurs (4) montrent que l'augmentation des sucres non aminés et de la glucosamine est particulièrement importante à partir du 6ème ou 7ème mois de la grossesse. Après fractionnement par le sulfate d'ammonium, ils notent l'augmentation particulièrement importante du taux des polyosides dans la fraction albuminique. L'augmentation est moins importante dans les fractions globuliniques. SHETLAR relie ces modifications à la croissance foetale. Des faits analogues sont retrouvés chez le fœtus, en effet la fœtuine de PEDERSEN est une glucoprotéine ressemblant

-
- (1) I. WERNER, Acta Physio. Scandi. 1950 vol. 19 p. 27.
 - (2) D. ROMANI, C.R. Soc. de Biol. 1954 vol. 148 p. 1970.
 - (3) P.C. HUDGINS and R.A. PATNODE, Pro. Soc. Exp. Biol. and Med. 1957 vol. 95 p. 181.
 - (4) M.R. SHETLAR, K.H. KELLY, J.V. FOSTER, C.L. SHETLAR and M.R. EVERETT, Am. J. Obst. and Gyneco 1950 vol. 59 p. 824.

aux séromucoides (1).

Au point de vue des lipides, on observe, la grossesse mise à part, dans tous ces syndromes d'hyper-alphaglobulinémie une diminution du taux du cholestérol (signalée la première fois par GRIGAULT). Mais par contre le taux des glycérides se maintient ou tend même à augmenter (2) (3).

-:-

-
- (1) H.F. DEUTSCH, The J. of Biol.Chim. 1954
vol. 208 p. 669.
- (2) C.J.D. ZARAFONETIS, An.J.Med.Sci. 1959
vol. 237, p. 418.
- (3) S. KORACH, H. KAUFMANN et G. SANDOR, Travaux inédits.

LES HYPER-ALPHA-GLUCOPROTEIDEMIES
ET LA FIXATION DE SUBSTANCES BIOLOGIQUEMENT
ACTIVES PAR LES PROTEIDES SERIQUES

-:-

Si nous examinons les différentes hypothèses émises pour expliquer l'hyper-alpha-globulinémie et l'augmentation des glucoprotéines, nous constatons d'emblée que la plupart des auteurs se sont intéressés aux syndromes pathologiques. C'est de ce fait très certainement que la théorie "inflammatoire" a reçu tant d'adhérents. Ils ont négligé l'aspect physiologique du problème tel que nous le constatons dans l'état foetal et la grossesse. Nous voyons donc que la réaction inflammatoire avec ses différentes manifestations (réaction fébrile, destruction tissulaire, balance azotée négative) ne donne pas une explication unique du syndrome humoral d'une hyper-alpha-glucoprotéidémie. D'ailleurs les auteurs qui ont étudié avec précision l'évolution de ce syndrome et des lésions anatomopathologiques constatent des divergences et concluent de ce fait déjà à l'insuffisance de cette hypothèse.

Nous avons vu que GERSH et CATCHPOLE (1) formulent la théorie de l'état dynamique de la substance fondamentale du tissu conjonctif. Cette conception aura ces dernières années, une certaine diffusion parmi les spécialistes de la biochimie clinique des pro-

(1) I. GERSH and H.R. CATCHPOLE, Amer.J.Anat.
1949 vol. 85 p. 457.

téines sériques. Mais au point de vue physico-chimique, elle présente de graves lacunes. Les réactifs histochimiques ne permettent pas de préciser l'état de polymérisation des constituants du tissu conjonctif sur lequel GERSH et CATCHPOLE ont beaucoup insisté dans leur hypothèse.

D'autre part il existe des différences fondamentales entre les glucides de la substance fondamentale conjonctive et ceux liés aux protéines sériques, et ce fait exclut toute relation directe entre ces deux constituants. Les mucopolysaccharides de la substance fondamentale, acide hyaluronique et acides chondroïtines sulfuriques, sont composées essentiellement d'acide uronique, de glucosamine, de galactosamine et d'esters sulfuriques (1). En dehors de la glucosamine, la présence de tels glucides simples dans les groupements prosthétiques des glucoprotéides sériques n'a pas été mise en évidence. Si l'absence de restes de galactosamine est discutable, les traces infimes d'acide uronique qui semblent être présentes dans le sérum, ne paraissent pas être liées aux protéines. Il est aujourd'hui démontré d'une manière indiscutable que les oses liés aux protéines sériques sont : le galactose, le mannose, le fucose, la glucosamine et l'acide sialique (2).

Ces dernières années, SANDOR (3) a émis l'hypothèse que les globulines de mobilité rapide et intermédiaire doivent être considérées comme des transporteurs ; protéines transporteurs de métabolites des lieux de synthèse ou de dépôt vers les lieux d'utilisation. Cette conception nous fournit une

(1) K. MEYER, Harvey Lectures 1957 vol.51 p.88.

(2) J. SONNET, 4ème colloq. St Jans Hospit. Brugge 1956 p. III.

(3) G. SANDOR, Sang 1956, T. 27, p. 597.

explication cohérente et commune pour tous les syndromes que nous avons exposés. De plus nous trouvons dans les recherches récentes de nombreux travaux consacrés à cette fonction de transport des protéines sériques.

Aux protéines sériques sont liés des produits de la plus haute importance. Leur variété est très grande et couvre tous les types de substances biochimiques. L'avantage de ces formes liées pour l'organisme est évident. Certains, comme le cuivre, les sels biliaires ou l'hémoglobine, seraient toxiques s'ils étaient à l'état libre. D'autres, comme certaines hormones et les triglycérides, seraient à l'état libre quasi-insolubles. Il est instructif d'étudier les caractères physico-chimiques et biologiques de ces combinaisons entre les nétabolites et les protéines de mobilité rapide et intermédiaire. Nous allons commencer cette étude par les éléments minéraux simples pour passer ensuite à des substances plus complexes.

Le cuivre sérique est fixé presque intégralement par une protéine bleue, la céruloplasmine, isolée par HOLMBERG et LAURELL (1). Il s'agit d'une globuline de poids moléculaire de 151.000 contenant 0,34 % de cuivre, soit 8 atomes de cuivre par molécule. La céruloplasmine représente 0,5 % des protéines plasmatiques. La fixation du cuivre se fait avec électivité. Si comme le constatent HOLMBERG et LAURELL, le cuivre peut se fixer sur la transferrine, de cette combinaison il est très facilement déplacé par le fer. Si d'autre part un complexe cuivre-transferrine est ajouté au sérum, il se dissocie très rapidement, et le cuivre va se fixer sur la

(1) C.G. HOLMBERG et C.B. LAURELL, Acta Chem. Scand. 1948, vol. 2, p. 550.

céruloplasmine, traduisant ainsi la grande affinité du cuivre pour cette globuline. L'exemple pathologique fourni par la maladie de Wilson prouve, selon nous, l'importance physiologique de la fixation du cuivre sérique par la céruloplasmine. SCHEINBERG et GITLIN (1) étudient le taux de la céruloplasmine dans la maladie de Wilson par des méthodes spectrophotométrique et immunologique. Ils constatent que le sérum de Wilsonien en contient très peu. On constate dans cette maladie une diminution variable du taux du cuivre sérique qui de 118 gammas tombe à des valeurs comprises entre 39 et 79 gammas par 100 ml de sérum. Contrastant avec cette diminution on observe une augmentation de l'élimination urinaire de cuivre (2) (3). Plusieurs auteurs vont mettre en évidence deux formes de cuivre (4) (5) (6). La première représente chez l'homme 96 % du cuivre et réagit avec le diéthylldithiocarbamate de sodium seulement après hydrolyse chlorhydrique des protéines ; c'est le cuivre "indirect" fixé par la céruloplasmine. La deuxième ne représente que 4 % du cuivre total, elle réagit directement avec le diéthylldithiocarbamate de sodium ; c'est le cuivre "direct". Les auteurs constatent qu'aucune de ces deux fractions n'est dialysable dans la zone du pH physiologique. Dans la dégénérescence hépato-lenticulaire,

- (1) H. SCHEINBERG and D. GITLIN , Science 1952, vol. 116, p. 484.
- (2) A.G. BEARN and H.G. KUNKEL, J. of Clin. Invest. 1952 vol. 31 p. 616.
- (3) A.G. BEARN and H.G. KUNKEL, J. of Clin. Invest. 1954 vol. 33 p. 400.
- (4) M.E. LAHLY, C.J. GUBLER, G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE, J. Clin.Inv. 1953, vol. 32 p. 329.
- (5) id.p. 405.
- (6) H. MARKOWITZ et coll., J. Clin.Invest.1955 vol. 34 p. 1498.

on trouve une augmentation du cuivre "direct" et une diminution du cuivre "indirect".

CUMINGS (1) met en évidence des troubles de fixation du cuivre sur la céruloplasmine au cours de la dégénérescence hépato-lenticulaire, mais ce sont surtout JENSEN et KAMIN (2) qui grâce au Cu 64 montrent que les Wilsoniens ne peuvent pas incorporer le cuivre dans la céruloplasmine. Dans cette affection la synthèse de cette globuline est insuffisante ou anormale par suite d'un trouble génétique. Cette absence de fixation du cuivre se traduit chez les malades atteints de dégénérescence hépato-lenticulaire par une élimination exagérée du cuivre par voie rénale comme nous l'avons vu. La synthèse anormale de cette globuline est constatée par RUSS (3). Il observe que l'injection d'oestrogène est accompagnée chez le sujet normal d'une augmentation de la céruloplasmine ; cette modification n'est pas observée dans la maladie de Wilson. Nous croyons donc que l'on peut rendre compte des modifications physiopathologiques de la maladie de Wilson en admettant qu'elles sont dues à l'action cytotoxique du cuivre qui, du fait de l'insuffisance de céruloplasmine reste dans l'organisme à l'état libre.

BARKAN (4) montre le premier que le fer dans le sérum n'est ni dialysable, ni ultrafiltrable au pH sanguin. Il n'apparaît dans

-
- (1) J.N. CUMINGS, H.J. GOODWIN and C.J. EARL, J.Clin.Path. 1955 vol. 8 p. 69.
 - (2) W.N. JENSEN and H. KAMIN, J. Lab. Clin. Med. vol. 49 p. 400.
 - (3) E.M. RUSS, J. RAYMUNT and S. PILLAR, J. Clin.Endocri. and Metabo. 1957 vol.17 p. 908.
 - (4) G. BARKAN, Ztschr. Physio.Chem. 1927 vol. 171 p. 194.

le dialysat qu'après acidification. BARMAN pense qu'il est lié aux protéines et il montre que le fer précipite effectivement quantitativement avec les globulines à demi-saturation de sulfate d'ammonium. VAHLQUIST (1) trouve que le fer sérique se déplace à l'électrophorèse avec une mobilité correspondante aux alpha-I- à bêta-globulines. Par la méthode de COHN, on trouve le fer dans la fraction IV (2). Le protéide qui le contient est concentré dans la fraction IV-7 par SURGENOR (3). KOECHLIN (4) l'obtient à l'état cristallisé. Il s'agit d'une bêta-I-globuline ayant un poids moléculaire de l'ordre de 90.000 ; KOECHLIN l'appelle sidérophiline. Elle représente environ 3,3 % des protéines plasmatiques. Elle fixe deux atomes de fer. Dans cette association, le fer est à l'état ferrique et la nature de la liaison est saline. La fixation est réversible, mais au pH physiologique la réaction est très fortement en faveur de la combinaison fer-sidérophiline. Par contre, dans la céruloplasmine, le cuivre semble faire partie intégrante de la molécule, celui-ci n'est libéré qu'après dénaturation de la protéine.

Le rôle de la sidérophiline a été discuté par LAURELL. Cet auteur tend à admettre que la sidérophiline intervient de deux manières dans le transport du fer. D'une part, elle transporterait le fer des lieux de destruction de l'hémoglobine vers les organes de dépôt et d'autre part elle fixerait, au niveau de la muqueuse digestive, le fer résorbé

- (1) VAHLQUIST, Acta Pédiat. 1941, suppl. 5 p. 374.
- (2) C.B. LAURELL, Blood 1951 vol. 6 p. 183.
- (3) D.M. SURGENOR, B.A. KOECHLIN et L.E. STRONG, J.Clin. Investig. 1949, vol. 28 p. 73.
- (4) B.A. KOECHLIN, J. Amer. Chem. Soc. 1957 vol. 74 p. 2649.

lors de la digestion. Le rôle physiologique de cette fixation est bien mis en évidence par différents auteurs (1) qui montrent que l'ascorbate de fer peut être injecté dans le courant sanguin sans danger tant que la transferrine n'est pas saturée en fer, mais si l'on dépasse cette quantité, des phénomènes toxiques apparaissent, attribuables au fer libre. Ces auteurs constatent aussi que cet excès de fer disparaît très rapidement du sang. Son rôle ne serait pas celui d'un simple transporteur passif. En effet, PAOLETTI(2) montre que le fer est utilisé préférentiellement par les cultures d'erythrocytes nucléés d'oiseaux et de réticulocytes de lapin, lorsqu'il est combiné avec la sidérophiline.

NARSINGER RAO et HIRA LAL (3) montrent que l'albumine de boeuf présente deux motifs ayant une grande affinité pour les ions zinc, ceux-ci déplaçant les ions cadmiques préalablement fixés par la molécule d'albumine. Cette protéine peut fixer en outre, du cuivre, du cobalt et du nickel.

PRIBRAM (4) montre le premier, dès 1871, que le calcium existe sous deux formes dans le sang, l'une diffusible et l'autre non diffusible. RONA et TAKASHI (5) retrouvent ce fait. Ils constatent qu'une fraction importante du calcium sérique n'est pas dif-

(1) G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE, J.Clin. Invest. 1949 vol. 28 p. 86.

(2) C. PAOLETTI, C.R. Acad.Sci.Fran. 1957 vol. 245, p. 377.

(3) N.S. NARSINGER RAO and HIRA LAL, 1958 J.Am.Chem.Soc. vol. 80, p. 3222
" " " " " " p. 3226

(4) PRIBRAM, Ber.Sächs.Ges.Wiss. 1871 vol. 23 p. 279.

(5) P. RONA and D. TAKASHI, Biochem. Ztschr. 1911 vol. 31 p. 336.

fusible à travers une membrane semi-perméable. Ainsi 30 à 50 % du calcium sont liés aux protéines. MAC LEAN et HASTINGS (1) précisent dans un travail fondamental l'importance du taux des protéines sériques dans la détermination de la quantité du calcium physiologiquement actif. Pour déterminer le pourcentage de calcium actif en fonction du taux des protéines, ils se servent du pouvoir d'excitation du sérum à l'égard du coeur de grenouille. Ces auteurs donnent un abaque permettant de calculer le calcium ionisé à partir du calcium total et des protéines sériques. GREENBERG (2) émet l'hypothèse que la liaison du calcium avec les protéines met en jeu un groupement carboxylique libre d'un acide aminé dicarboxylique et un groupement hydroxyle d'un acide aminé hydroxylé. KATZ et KLOTZ (3) étudient les différents facteurs pouvant modifier les interactions du calcium avec l'albumine.

Certains ont même postulé l'existence de transporteurs de potassium. Ainsi SOLOMON (4) et ses collaborateurs montrent que des lipides peuvent se combiner électivement avec le potassium. Ces combinaisons non dissociables dans les lipides mais dissociables dans l'eau joueraient, selon lui, un rôle très important dans le passage des cations à travers la portion lipidique de la membrane cellulaire.

- (1) F.C. MAC LEAN and A.B. HASTINGS, Amer. Jour. of Med. Sci. 1935 vol. 189 p. 601.
- (2) D.M. GREENBERG, Adva. in Prot.Chem. vol.I p. 121.
- (3) S. KATZ and I.M. KLOTZ, Arch. Biochem. Biophys. 1953 vol. 44 p. 351.
- (4) A.K. SOLOMON, F. LIONETTI and P.F. CURRAN, Nature 1956 vol. 178 p. 582

Nous trouvons aussi fixé sur les protéines des anions. DZIEWIATKOWSKI et DI FERRANTI (1) montrent que 24 à 48 heures après une injection intrapéritonéale de sulfate S 35 à des rats, on trouve 40 % de la radioactivité localisée surtout au niveau de l'alpha-I-globuline et un peu au niveau de l'albumine. L'électrophorèse du plasma met en évidence qu'une autre fraction de la radioactivité se trouve fixée au niveau du fibrinogène.

Les protéines sériques ne servent pas uniquement à transporter des éléments minéraux. Nous trouvons aussi des produits de dégradation de toute première importance liés à ces protéines. LECOMTE DU NOUY (2) en étudiant les variations de tension superficielle du sérum sous l'action des sels biliaires, constate que ceux-ci se fixent très rapidement sur les protéines. RUDMAN et KENDALL (3) étudient la liaison sels biliaires-albumine à l'état normal et dans les affections hépatiques. Ils rappellent que COHN a utilisé ce phénomène dans la prévention de la lyse des hématies par les sels biliaires. L'étude est faite au moyen de l'équilibre de dialyse. RUDMAN et KENDALL constatent que l'albumine présente la plus grande affinité. Mais des fractions contenant des lipoprotéines (fractions III et IV-I de COHN) peuvent aussi fixer des sels biliaires, alors que les gamma-globulines et le fibrinogène ne présentent aucune affinité. L'introduction de groupements polaires dans la molécule entraîne une diminution de la fixation des sels biliaires par l'albumine. De l'influence

- (1) D.D. DZIEWIATKOWSKI and N. DI FERRANTI, J. Biol.Chem. 1957, vol. 227 p. 347.
- (2) P. LECOMTE DU NOUY, Com.Ren.Soc.Biol. 1938 vol. 99 p. 1097.
- (3) D. RUDMAN and F.E. KENDALL, J.Clin.Invest. 1957 vol. 36 p. 538.

du pH sur la fixation, RUDMAN et KENDALL concluent à la nature électrostatique de la liaison. Celle-ci se produit vraisemblablement entre la chaîne latérale de la lysine chargée positivement et le groupement carboxylique du sel biliaire chargé négativement. Il est inutile de souligner l'importance d'un tel phénomène dans la prévention d'une hémolyse intravasculaire.

De ces études électrophorétiques BENNHOLD (1) conclut que l'acide urique est faiblement lié aux protéines plasmatiques. WOLFSON, LEVINE, TINSLEY (2) trouvent par l'étude de l'ultra-filtrabilité de l'acide urique que 77 % de cette substance ne sont pas liés aux protéines mais ils pensent que cette technique est médiocre pour évaluer l'interaction acide urique-protéines. Ils concluent après comparaison du taux d'acide urique dans le sang et dans le liquide céphalorachidien que la fraction liée doit être plus importante. MORRIS (3) confirme que l'acide urique existe sous deux formes, l'une libre, l'autre liée à l'albumine. Il note des modifications de l'affinité de l'albumine pour l'acide urique au cours des différentes maladies dans lesquelles intervient un trouble du métabolisme des purines.

La bilirubine n'existe pas sous forme libre dans le plasma. Sa liaison avec les protéides sériques est mise en évidence par de nombreuses techniques. BENNHOLD (4) montre que la bilirubine migre avec l'albumine.

-
- (1) H. BENNHOLD, E. KYLIN, S. RUSZNYAK, Die Eiweisskörper des Blutplasmas. Theodor Steinkopf Dresden 1938.
 - (2) W.Q. WOLFSON, R. LEVINE and M. TINSLEY, J. Clin. Investig. 1947 vol. 26 p. 991.
 - (3) J.E. MORRIS, Amer. J. Med. Sci. 1958 vol. 235 p. 43.
 - (4) H. BENNHOLD, Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 1932 vol. 42 p. 273.

FEDERSEN et WALDENSTROM (1) confirment ce fait au cours de leurs études par ultra-centrifugation. DULIERE et MINNE (2) trouvent que la bilirubine précipite avec les protéines sous l'action des déféquants. Les mesures spectrophotométriques apportent une preuve supplémentaire de l'existence de cette interaction. BOURRILLON (3) affirme que la bilirubine est fixée uniquement par l'albumine. Mais différents auteurs ne partagent pas complètement cette conception. COHN (4) à la suite de son fractionnement par l'alcool à basse température trouve de la bilirubine dans l'alpha-globuline. MARTIN (5) (6), étudie ces différentes interactions. Il examine bien le complexe que fait la bilirubine avec l'albumine. Cette combinaison est stable dans la zone du pH physiologique. Il est constitué par trois molécules de bilirubine pour une d'albumine. MARTIN montre aussi que la liaison fait intervenir les groupements aminés libres de l'albumine. Mais il trouve que l'alpha-I globuline isolée de la fraction IV-I, ainsi que les alpha-2 globulines isolées des fractions IV-6 et IV-7 fixent de la bilirubine. Il constate d'autre part que la bêta-I-globuline et les gamma-globulines ne réagissent pas avec la bilirubine. BARAC (7)

- (1) K.O. PEDERSEN et J. WALDENSTROM, Hoppe-Seyl. Z. 1937 vol. 245 p. 152.
- (2) L. DULIERE et R. MINNE, C.R. Soc.Biol.1937 vol. 126 p. 440.
- (3) R. BOURRILLON, Ann.Biol.Clin.Fran.1958 vol. 16 p. 3.
- (4) E.J. COHN, Blood. The Jour. of Hematology 1948 vol. 3 p. 471.
- (5) N.H. MARTIN, Biochem.Jour. (proceedings) 1948 vol. 42 p. XV.
- (6) N.H. MARTIN, J. Amer.Chem. Soc. 1949 vol.71 p. 1230.
- (7) BARAC, Arch.Int. de Physiol. 1953 vol.61 p. 129.

fait une mise au point de ces problèmes. Il conclut que toute la bilirubine est sous forme liée aussi bien à l'état normal que dans les ictères par obstruction. Le pouvoir de fixation des protéines sériques dépasse les plus fortes cholémies (1 g d'albumine fixant 21 mg de bilirubine). Mais il note que l'alpha-globuline a une affinité 4 fois plus forte pour la bilirubine que l'albumine. La plus grande partie de la bilirubine serait quand même fixée sur l'albumine (celle-ci étant quantitativement le protéide le plus important du sérum). Cependant les alpha-globulines jouent un rôle non négligeable dans ce transport. ODELL (1) étudie l'action de certaines substances pharmacologiques (comme le salicylate) sur la liaison bilirubine-protéine. Ces anions agissent par compétition avec la bilirubine pour se fixer sur les mêmes motifs de l'albumine. Cet auteur pense que la libération de la bilirubine de son protéide transporteur doit jouer un rôle essentiel dans la pathogénie de l'ictère nucléaire du nouveau-né, la bilirubine libérée se fixant sur les cellules.

McMENAMY et ONCLEY (2) signalent que le tryptophane est le seul acide aminé du sérum qui soit lié à une protéine. Il s'agit de l'albumine. Ces auteurs démontrent que cette liaison s'effectue d'une manière hautement spécifique pour le L tryptophane ; le D tryptophane a une affinité 100 fois plus faible que son isomère optique.

(1) G.B. ODELL Jour. of Clin. Invest. 1959 vol. 38 p. 823.

(2) R.H. McMENAMY and J.L. ONCLEY, The Jour. of Biol. Chem. 1958 vol. 233 p. 1436.

Parmi les substances transportées par les protéines sériques nous trouvons des hormones.

La liaison des hormones peptidiques avec les protéines plasmatiques a donné lieu à quelques travaux. LOISELEUR et COLLIARD (1) signalent dès 1937 que les polypeptides peuvent se fixer sur la partie colloïdale du plasma. BROWN et MEYER (2) arrivent à la conclusion que la corticotrophine est liée à l'albumine. Une molécule d'albumine pourrait fixer plus d'une molécule d'A.C.T.H. La liaison serait de nature saline. Dans les conditions du pH physiologique, l'A.C.T.H. est chargée positivement et l'albumine négativement. Mais BETHUNE et ses collaborateurs (3) en testant l'activité adrénocorticotrophique des fractions obtenues par les méthodes 6 et 9 de COHN, trouvent l'A.C.T.H. dans les fractions II + III et en quantité moindre dans les fractions IV - I et IV - 4. Ces derniers auteurs retrouvent dans ces mêmes fractions l'A.C.T.H. ajoutée in vitro à du plasma ou injectée in vivo à un animal.

LAMEIJER et ses collaborateurs (4) montrent que la plus grande partie de l'activité thyroïdienne est transportée par les bêta-globulines.

ANTONIADES (5) pense que l'insuline est véhiculée dans le courant sanguin sous forme

-
- (1) J. LOISELEUR et R. COLLIARD, Comp.Rendu Acad.Sci. 1937 vol. 205 p. 261.
 - (2) R.A. BROWN, A.W. MEYER, Arch.Bioch.and Biophys. 1955 vol. 58 p. 66.
 - (3) J.E. BETHUNE, R.H. DESPOINTES, H.N. ANTONIADES and D.H. NELSON, Pro.Soc.Exp.Biol.Med. 1958 vol. 97 p. 69.
 - (4) L.D.F. LAMEIJER, A.A.J. KASSENBAAR, A. QUERDO, Nature G.B. 1955 vol. 175 p. 685.
 - (5) H.N. ANTONIADES, Sci. U.S.A. vol. 127 p. 593 (1958).

d'un complexe avec les protéines.

McARTHUR et ses collaborateurs (1) montrent que l'on peut trouver dans le plasma de femme post-ménopausique une activité gonadotrophique, alors qu'on ne la trouve pas chez la femme en période d'activité ovarienne. Par fractionnement, ils montrent que la plus grande partie est localisée dans les fractions II et III de COHN ; on en retrouve encore dans les fractions IV-1, IV-4 et V, mais pas dans les fractions VI et I. BOURRILLON, GOT, BOUGUEREAU et MARCY (2) isolent à l'état électrophorétiquement pur une protéine servant au transport de l'hormone gonadotrope dans le sérum de jument gravide. Ses propriétés physiques et chimiques permettent de l'assimiler à une alpha-1-mucoprotéine. Ces auteurs constatent qu'elle est très semblable à l'alpha-1-glycoprotéine de SCHMID ou MP-1 de WINZLER.

De nombreux auteurs signalent la liaison de l'ocytocine et de la vasopressine avec les protéines. On a observé depuis longtemps la diminution de l'ultrafiltrabilité de ces hormones quand on ajoute à leur solution des protéines (3). Après stimulation de la post-hypophyse chez le rat anesthésié à l'éther et soumis à des injections intracardiaques de sérum hypertonique, THORN et SILVER (4), trouvent une augmentation de l'activité antidiurétique du sérum. Par électrophorèse sur gel d'amidon, ils localisent l'hormone au niveau des bêta-globulines. Ils concluent

-
- (1) J.W. MAC ARTHUR et coll. Pro.Soc.Exp.Biol. Med. 1956 vol. 93 p. 405.
 - (2) R. BOURRILLON, R. GOT, J. BOUGUEREAU et R. MARCY, Bull.Soc.Chim.Biol.1957 vol.39 p. 1119.
 - (3) H. HELLER. CIBA Foundat.Coll.Endo. 1957 vol. II p. 3.
 - (4) N.A. THORN, L. SILVER, J. Exp.Med. 1957 vol. 105 p. 575.

de l'étude des propriétés de cette substance qu'elle est bien d'origine hypophysaire. Ainsi l'hormone vasopressique circule à l'état lié aux protéides sériques.

Pour le transport des autres hormones, nous trouvons de nombreux travaux consacrés aux hormones thyroïdiennes, cortico-surrénales et gonadiques.

L'hormone thyroïdienne est liée à une protéine. Elle ne peut pas être dialysée ; par l'action des déféquants, elle précipite avec les protéines (1). SILVER et REINER (2) localisent l'iode par électrophorèse entre les alpha et les bêta-globulines. GORDON et ses collaborateurs (3) examinent le plasma d'un malade traité par l' I-131. Ils trouvent que l'hormone est transportée à pH 8,6 par une protéine ayant la mobilité des alpha-I-globulines. Quand on ajoute de la thyroxine marquée in vitro à du sérum, on la retrouve avec cette alpha-I-globuline et non avec l'albumine. DEISS et ses collaborateurs (4) étudient in vitro la fixation de la thyroxine ou de la triiodothyronine sur les protéines sériques au moyen de l'électrophorèse sur papier. Ils montrent que ces deux substances sont liées à des alpha-globulines, mais la thyroxine est la plus fortement liée des deux hormones. Elle déplace la triiodothyronine. Ces observations expliquent la rapide disparition de la triiodothyronine après injection intraveineuse et le taux relativement bas de cette hormone dans le sang. ROBBINS, PETERMANN

- (1) W.T. SALTER, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1949 vol. 50 p. 358.
- (2) S. SILVER and M. REINER, Bull.N.Y.Acad. Med. 1950 vol. 26 p. 277.
- (3) A.H. GORDON, D. GROSS, D. O'CONNOR and R. PITT-RIVERS, Nature 1952 vol. 169 p. 19.
- (4) W.P. DEISS, E.C. ALBRIGHT and F.C. LARSON Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1953 vol.84 p. 513.

et RALL (1) font une étude détaillée de la protéine responsable du transport au moyen de l'I-131. A l'électrophorèse en tampon véronal à pH 8,6, elle a une mobilité intermédiaire entre l'alpha-1 et l'alpha-2. Cette protéine ressemble à l'alpha-2-glycoprotéine de SCHMID (2) ou au M2 de MEHL, GOLDEN et WINZLER (3). La constante de sédimentation de la protéine fixatrice serait comme celle de l'alpha-2-glycoprotéide de SCHMID égale à 3,5 S. SCHMID montre en outre que la fraction VI-3, substance mère de son glucoprotéide, contient de l'iode. Mais FREINKEL, DOWLING et INGBAR (4) ne confirment pas ce fait. Par la méthode 6 de COHN, ils retrouvent la thyroxine dans les fractions IV-6 et IV-9. Ce protéide transporteur de la thyroxine a une capacité de fixation limitée (5). Mais cette quantité est difficile à évaluer, car la thyroxine peut se fixer sur les autres protéines et en particulier sur l'albumine. La fixation sur l'albumine ne se produit pas in vivo car le pouvoir de fixation de l'alpha-2-glycoprotéide semble 3 à 4 fois supérieur au taux de l'hormone circulant. Nous voyons donc que depuis 1952, s'est imposée l'idée qu'il existait dans le sérum humain une protéine spécifiquement adaptée au transport de l'hormone thyroïdienne. La spécificité de cette liaison est étudiée par LARSON et ALBRIGHT (6). La technique employée se ramène à la mesure de la

-
- (1) J. ROBBINS, H.L. PETERMANN, J.E. RALL, J. Biol.Chem. 1955 vol. 212 p. 403.
 - (2) K. SCHMID, J. Amer.Chem.Soc. 1953 vol. 75 p. 2532.
 - (3) J.W. MEHL, F. GOLDEN and R.J. WINZLER, Pro.Soc.Exp.Biol.Med. 1949 vol. 72 p. 110.
 - (4) N. FREINKEL, J.T. DOWLING and S.H. INGBAR, The J. of Clin.Invest. 1955, vol. 34 p. 1698.
 - (5) J. ROBBINS and J.E. RALL, The Jour. of Clin. Invest. 1955 vol. 34 p. 1324.
 - (6) F.C. LARSON, and E.C. ALBRIGHT, Endocrinology 1955 vol. 56 p. 737.

quantité de thyroxine marquée, déplacée par le produit étudié. Tous les homologues de la thyroxine ont moins d'affinité pour cette globuline que la L-thyroxine. Les groupements aminé, carboxylé et phénolique sont essentiels pour la liaison. Le groupement aminé est de beaucoup le plus important. La position des atomes d'iode en 3' et 5' intervient encore ; elle agit par l'intermédiaire de la dissociation phénolique. Ainsi ces auteurs concluent qu'il existe sur la protéine fixatrice un motif dont la nature est encore inconnue mais qui est hautement spécifique pour la L-thyroxine. Les travaux de ROBBINS et de ses collaborateurs (1) (2) jettent une lueur sur la signification de cette liaison en physio-pathologie. Ces auteurs calculent la capacité de fixation du sérum humain ce qui donne une mesure de la quantité de protéine fixatrice. Le sérum humain est ainsi capable de lier 0,2 microg. de thyroxine par millilitre, ce qui correspond à une concentration en motif fixateur de $2,6 \times 10^{-7}$ M ; la constante d'association est de $7,9 \times 10^9$. La quantité de thyroxine libre serait de 6×10^{-11} M ; cette fraction dépend donc du rapport de la quantité de protéine fixatrice à la quantité d'iode organique. ROBBINS et RALL calculent la quantité d'hormone libre dans la grossesse et la néphrose. Ils trouvent que dans ces deux états la quantité d'hormone libre est normale ; dans l'hyperthyroïdie ils la trouvent augmentée. Ainsi ils constatent un parallélisme étroit entre cette quantité d'une part et l'action sur le métabolisme général et la vitesse de dégradation de la thyroxine d'autre part. Ainsi la quantité de thyroxine

-
- (1) J. ROBBINS and J.E. RALL, J. Clin. Invest. 1957 vol. 36 p. 923.
(2) J. ROBBINS and J.E. RALL, Recent Prog. in Horm. Resea. 1957 vol. XIII p. 161.

libre qui est extrêmement faible représenterait la fraction active de l'hormone.

L'étude du transport des hormones stéroïdes a donné lieu à de nombreux travaux.

Pour les oestrogènes BRUNELLI (1) est le premier à signaler que l'activité oestrogénique est associée aux protéines. RAKOFF et ses collaborateurs (2) publient des résultats en faveur de la liaison entre les oestrogènes libres et conjugués et les protéines plasmatiques pendant la gestation. ROBERTS et SZEGO (3) (4) étudient à partir de 1946 la liaison oestrogènes-protéines sériques. Ils estiment qu'environ 2/3 des oestrogènes sont transportés de cette manière. La réaction étant réversible, une dissociation se produit au cours de la dialyse prolongée. In vivo, cette dissociation se produirait au niveau de la membrane cellulaire. En étudiant les différentes fractions obtenues par la méthode de COHN, ils constatent que la quasi-totalité de l'activité oestrogénique est fixée par la fraction III-O. De ce fait, pour ces auteurs, la protéine responsable du transport serait une bêta-lipoprotéine. Ils constatent que l'éther à froid n'enlève pas l'activité oestrogénique ; son extraction ne pouvant s'effectuer qu'après un début d'hydrolyse, SCHEULER (5) pense

-
- (1) B. BRUNELLI, Arch. Inter. Pharmacody. 1934 vol. 49 p. 262.
 - (2) A.E. RAKOFF, K.E. PASCHKIS and A. CANTAROW, Am. J. Obst. Gynecol. 1943 vol. 46 p. 856.
 - (3) S. ROBERTS and C.H. SZEGO, Endocrinology 1946 vol. 39 p. 183.
 - (4) C.M. SZEGO and S. ROBERTS, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1946 vol. 61 p. 161.
 - (5) F.W. SCHEULER, Sci. 1946 vol. 103 p. 221.

que l'affinité des oestrogènes pour les protéines est en rapport avec leur polarité. BISCHOFF (1) confirme la fixation des oestrogènes sur les protéines sériques, mais il ne la retrouve pas dans les mêmes fractions que SZEGO et ROBERTS. Selon cet auteur, le transport serait effectué par l'albumine et les alpha-globulines. BISCHOFF (2) (3) montre encore l'augmentation considérable de la solubilité de l'oestradiol en présence d'une solution d'albumine. Il trouve aussi que la solubilité de l'oestradiol est diminuée par la testostérone qui agit par compétition pour les motifs fixateurs de l'albumine. Ces phénomènes de compétition doivent avoir une grande importance en physiopathologie, surtout si l'on admet que les formes actives sont celles liées aux protéines ; de plus, on retrouve ces phénomènes pour les autres hormones stéroïdes. Cependant DIEZFALUSY (4) confirme dans son ensemble les résultats de ROBERTS et SZEGO. Depuis quelques années SZEGO (5) pense à l'existence d'une globuline adaptée au transport de l'hormone femelle. L'auteur montre que le foie est capable de fixer, grâce à un système enzymatique, l'oestrone sur les protéines plasmatiques. Le complexe ainsi produit jouerait un rôle très important dans l'activité hormonale.

- (1) F. BISCHOFF, J. Biol. Chem. 1948 vol. 174 p. 663.
- (2) F. BISCHOFF and R. KATHERMAN, Am. J. of Physio. 1948 vol. 152 p. 189.
- (3) F. BISCHOFF and R. KATHERMAN, Federation Proceedings 1952 vol. II p. 188.
- (4) E. DIEZFALUSY, Acta Endocrinol. 1953 vol. 12 supp. p. 12.
- (5) C.M. SZEGO, Endocrinology 1953 vol. 52 p. 669.

D'autres auteurs (1) étudient le système enzymatique caractérisé par SZEBO et les facteurs susceptibles d'agir sur lui (A.C.T.H. et corticostéroïdes). Si le complexe oestrogène-protéine est la forme active de l'hormone, on conçoit évidemment l'importance de ce système enzymatique du foie dans le contrôle de l'activité oestrogénique.

ANTONIADES et ses collaborateurs (2) étudient la distribution des oestrogènes, injectés à des volontaires, parmi les protéides sériques. Ils se servent de la méthode 6 et 9 de COHN et ils la complètent par des précipitations spécifiques au sulfate de dextrane et par des méthodes immunologiques. Ils aboutissent à la conclusion que les oestrogènes se sont fixés sur l'albumine et les alpha-globulines, une petite quantité restant libre. Si pour ANTONIADES (3) la liaison des stéroïdes se fait surtout avec l'albumine, il constate aussi que les alpha-globulines de la fraction IV-1 et les alpha et bêta-globulines de la fraction IV-4 ont plus d'affinité pour les stéroïdes que l'albumine. Cet auteur émet quelques critiques sur le fractionnement de COHN qui pourrait déplacer d'après lui les stéroïdes d'une protéine à une autre. En étudiant la compétition de l'albumine et du sérum humain pour les oestrogènes, BISCHOFF et STAUFFER (4) arrivent à la conclusion que l'albumine est le plus important élément de transport de ces hormones dans le sang.

-
- (1) I.L. RINGEL and G.C. MUELLER, J. Biol. Chem. 1954 vol. 210 p. 249.
 - (2) H.N. ANTONIADES and Coll., Am.J. of Physio. 1957 vol. 189 p. 455.
 - (3) H.N. ANTONIADES, R.B. PENNELL, W.R. SLAUNWHITE Jr. and A.A. SANDBERG, the J. of Biol. Chem. 1957 vol. 229 p. 1071.
 - (4) F. BISCHOFF and R.D. STAUFFER, Am.Jour.of Physio. 1957 vol. 191 p. 313.

La liaison de l'hormone mâle avec les protéides sériques n'a été mise en évidence que plus récemment. GARDNER (1) détermine le taux des 17-cétostéroïdes contenus dans chaque fraction de COHN ; Les fractions IV-I, IV-4 et V montrent les plus fortes concentrations. L'auteur pense que ces protéides servent au transport in vivo de 17-cétostéroïdes et que le rôle principal reviendrait à une alpha-lipoprotéine. LEVEDAHL (2) signale que la testostérone a été mise en évidence dans la veine spermatique du chien sous une forme non conjuguée, extractible par l'éther et liée à l'albumine. Il étudie l'interaction testostérone-albumine au moyen du coefficient de partage de la testostérone entre l'heptane et une solution aqueuse contenant la protéine. Pour cet auteur, il y aurait 5 motifs capables de fixer la testostérone sur une molécule d'albumine. SCHELLMAN (3) fait une étude très approfondie de ces réactions in vitro. Il se sert de l'équilibre de dialyse ou du coefficient de partage pour déterminer la fraction de stéroïde fixée par les différentes protéines. Il étudie l'influence de la concentration, de la température, du pH et de la présence de colorants d'anions et de cations. A partir des mesures thermodynamiques il conclut que la fixation du stéroïde s'accompagne d'une certaine réorganisation de la structure de l'albumine au niveau des zones de fixation .

-
- (1) G.I. GARDNER, Bull. John Hopkins Hosp. 1954 vol. 94 p. 105.
- (2) B.H. LEVEDAHL, Arch. Biochem. Biophy. 1955 vol. 59 p. 300.
- (3) J.A. SCHELLMAN, R. LUMRY and L. SAMUELS, J. Am.Chem.Soc. 1954 vol. 76 p. 2808.

WESTPHAL, FIRSCHEIN et PEARCE (1) (2) montrent au moyen de l'électrophorèse sur papier que 2 à 10 % de l'hydrocortisone et plus de 90 % de la progestérone sont transportés par l'albumine. Ces auteurs pensent que la différence de comportement provient de la quantité des groupements polaires fixés sur ces hormones en C 21. L'absence de groupements polaires faciliterait la fixation du stéroïde sur l'albumine. La fixation de la progestérone étant plus forte que celle de l'hydrocortisone, WESTPHAL et ses collaborateurs pensent que l'action de la première hormone ne pourra que se limiter à un organe cible qui possède des récepteurs capables de fixer l'hormone. DAUGHADAY (3) (4) fait une étude des liaisons des cortico-stéroïdes avec les protéines. Il signale qu'un mélange de sérum et de stéroïdes donne directement à l'électrophorèse une mauvaise interprétation des faits. D'après cet auteur, on doit opérer à des concentrations physiologiques et l'électrophorèse sera pratiquée après dialyse contre le tampon contenant l'hormone. Il montre ainsi de façon nette la migration électrophorétique des cortico-stéroïdes au niveau de l'albumine. Il montre encore que la liaison est faible et réversible et il pense à la suite des travaux de WESTPHAL que la liaison avec les protéines fait intervenir la fonction cétone en C 3. Cet auteur (5) montre en effet que l'intensité de la

- (1) U. WESTPHAL, H.E. FIRSCHEIN and E.M. PEARCE, Science 1955 vol. 121 p. 601.
- (2) U. WESTPHAL, H.E. FIRSCHEIN and E.M. PEARCE, Am.J. of Physiol. 1956 vol.185 p. 54.
- (3) W.H. DAUGHADAY, J.Clin. Invest. 1956 vol. 35 p. 1428.
- (4) W.H. DAUGHADAY J. Clin. Invest. 1956, vol. 35 p. 1434.
- (5) U. WESTPHAL, Feder. Proceed. 1956 vol.15 p. 382.

bande d'absorption à 240 m μ que présentent la progestérone, la désoxycorticostérone et le cortisol, subit une diminution marquée et un déplacement vers les plus courtes longueurs d'onde lorsque ces hormones sont mises en solution en présence d'albumine ou de sérum. Il constate aussi que ces modifications sont inversement proportionnelles à la polarité des stéroïdes. DAUGHADAY montre de son côté que la fraction glycurono-conjuguée est moins liée aux protéines. Ces faits expliquent en partie le comportement de ces deux fractions vis-à-vis du filtre rénal. La compétition entre les différents stéroïdes pour les motifs fixateurs doit aussi expliquer selon DAUGHADAY certains phénomènes pathologiques.

Pour terminer ce paragraphe des transporteurs des commandes humorales, signalons le travail d'ANTONIADES et de ses collaborateurs (1). Ils trouvent que l'adrénaline est presque complètement liée aux protéines du plasma alors qu'une quantité importante de noradrénaline est libre. La protéine responsable de la fixation est l'albumine.

Des vitamines sont aussi transportées par les protéides sériques. Il est évident que les vitamines liposolubles doivent être liées aux protéines, puisque sans cela elles seraient insolubles dans le plasma. PALMER et ECKLES (2) sont les premiers à émettre l'hypothèse que les caroténoïdes sont transportés dans le sérum sous forme de complexe avec les protéines. ZECHMEISTER (3) trouve que l'extraction des caroténoïdes des pro-

-
- (1) H.N. ANTONIADES and al., Pro.Soc.Exp.Biol. Med. 1958 vol. 97 p. 11.
 - (2) L.S. PALMER and C.H. ECKLES, J. Biol.Chem. 1914 vol. 17 p. 223.
 - (3) L. ZECHMEISTER, Ergeb. Phy.Biol.Ch. und Exp.Pharma. 1937 vol. 39 p. 117.

téines sériques par les solvants organiques est difficile. DZIALOSZYNSKI et ses collaborateurs (1) montrent que l'on peut extraire par les solvants organiques la vitamine A et les caroténoïdes du sérum après refroidissement de celui-ci à -25° . Ce fait est en faveur d'une liaison de ces substances avec des lipoprotéines. En effet, Mc FARLANE a montré que les liaisons lipides-protéines sont détruites dans ces conditions. Les différentes techniques (2) (3) de dosage de la vitamine A et des caroténoïdes dans le sérum prouvent la nécessité d'une dénaturation des protéines pour obtenir une extraction quantitative de ces substances par les solvants organiques. A la suite de fractionnements en présence de solvants organiques à basse température et à faible force ionique, COHN et ses collaborateurs mettent en évidence la présence de caroténoïdes dans leurs lipoprotéines (voir par exemple la mise au point d'EDSALL) (4). ONCLEY (5) après avoir isolé son bêta-lipoprotéide montre qu'il a un spectre d'absorption analogue au bêta-carotène. KRINSKY, CORNWELL et ONCLEY (6) font une étude complète de la répartition des caroténoïdes dans les différentes fractions protéiques. Le bêta-carotène et le lycopène sont transportés exclusivement par les protéines sériques. Environ 75 % sont trouvés dans les lipoprotéines de faible densité S_f 3-9, cependant

-
- (1) L.M. DZIALOSZYNSKI, E.H. HYSTKOWSKI and C.P. STEWART, Biochem.J. 1945 vol.39 p.63.
 - (2) A.M. YUDKIN, Biochem.J. 1941 vol.35 p. 551.
 - (3) J. GLOVER, I.W. GOODWIN and R.A. MORTON, J.Biol.Chem. 1944 vol. 152 p. 445.
 - (4) J. EDSALL, Advances in Prot.Chem. 1947 vol. III p. 384.
 - (5) J.L. ONCLEY, F.R.N. GURD and M. MELIN, J.Am.Chem.Soc. 1950 vol. 72 p. 458.
 - (6) N.I. KRINSKY, D.G. CORNWELL and J.L. ONCLEY, Arch.Bio.Biophy. 1958 vol. 73 p. 233.

que le reste de ces caroténoïdes est associé aux lipoprotéines de forte densité (alpha-lipoprotéines). La lutéine est plus largement distribuée dans les protéines sériques bien que la plus importante fraction soit combinée aux lipoprotéines. La vitamine A non estérifiée n'est pas transportée par une lipoprotéine mais par une protéine ayant une densité supérieure à 1,21 g/ml. KRINSKY, CORNWELL et ONCLEY pensent qu'il ne s'agit pas d'albumine, puisque celle-ci, isolée par différentes méthodes ne contient pas de vitamine A. Ce n'est pourtant pas une preuve suffisante, si la liaison est instable, la vitamine A peut se séparer de l'albumine au cours des fractionnements. Pendant la phase d'absorption digestive, les esters de la vitamine A sont concentrés dans les lipoprotéines de faible densité ayant des Sf 10-100. Au point de vue physiologique, différents auteurs (1) (2) ont attiré l'attention sur l'importance de la liaison vitamine A non estérifiée avec les protéines. Ce phénomène serait responsable du maintien du taux de cette vitamine dans le sang.

AMES (3) et RISLEY montrent que l'alphatocophérol peut se solubiliser en présence de protéines. LEWIS et ses collaborateurs (4) étudient le taux et la répartition de la vitamine E dans les différentes fractions des protéines sériques. Ils trouvent que le tocophérol est concentré dans les lipoprotéines principalement dans la fraction alpha-2.

(1) E.G. HIGH and S.S. WILSON, Arch. of Biochem. and Bioph. 1956 vol. 62 p. 163.

(2) J. GANGULY and N.I. KRINSKY, The Bioch. Jour. 1953 vol. 54 p. 177.

(3) S.R. AMES and H.A. RISLEY, Annales of the N.Y. Acad. of Sci. 1949 vol. 52 p. 149

(4) L.A. LEWIS et coll., Am. Jour. of Physio. 1954 vol. 178 p. 221.

Des auteurs russes (1) signalent que les lipoprotéines du sang sont des transporteurs de vitamine A et D 2.

BENNHOLD (2) constate que la nicotinamide migre avec l'albumine et à forte concentration avec les globulines.

SCHUBERT (3) étudie le comportement des vitamines hydrosolubles vis-à-vis des protéines sériques. L'Electrophorèse lui montre que la vitamine C se combine avec la sérum-albumine, la riboflavine avec les euglobulines et si on dépasse un certain seuil, elle se fixe sur les pseudoglobulines. La thiamine ne se combine pas avec les protéines sériques, mais le thiochrome se comporte comme la riboflavine. Il pense que ces liaisons jouent un rôle dans le transport des vitamines hydrosolubles.

Mais les travaux les plus intéressants sont réalisés avec la vitamine B 12. En 1950, LAJTHA (4) constate que la vitamine B 12 libre est incapable de provoquer dans les cultures de moelle osseuse la maturation des mégaloblastes en normoblastes. Le suc gastrique seul n'a pas d'effet. Mais cet auteur et CALLENDER montrent (5) que la combinaison (B12 + suc gastrique) provoque une maturation des mégaloblastes. Ils concluent que la vitamine doit être sous

(1) C.V. TROICKY, L.S. TARASOVA, Biokhimija 1955 vol. 20 p. 19.

(2) H. BENNHOLD, Deutsch. Med. Wch. 1947 vol. 72 p. 401.

(3) R. SCHUBERT, Intern. Z. Vitaminforsch. 1947 vol. 19 p. 119.

(4) L.G. LAJTHA, Clin.Sci. 1950 vol. 9 p.287.

(5) S.T. CALLENDER and L.G. LAJTHA, Blood 1951 vol. 6 p. 1234.

forme d'un complexe contenant le facteur intrinsèque pour agir sur les cultures de moelle osseuse de Biernériens . Au cours d'études sur le dosage et l'extraction de la vitamine B 12, ROSENTHAL et SARETT (1) constatent que la vitamine B 12 du sérum humain n'est pas rapidement dialysable ; ainsi la cobaltamine serait dans le sérum sous forme liée. Ils trouvent aussi que de petites quantités de vitamine B 12 ajoutées au sérum ne peuvent plus être éliminées par dialyse. THOMSON (2) confirme les travaux précédents sur l'impossibilité d'obtenir la maturation des mégalo-blastes par la vitamine B 12 seule. Ses conclusions sont analogues, la vitamine B 12 doit être modifiée ou liée pour pouvoir manifester son action. PITNEY et ses collaborateurs (3) montrent l'importance de cette liaison. La vitamine B 12 qui n'est pas liée aux protéines s'élimine rapidement dans les urines ; c'est ce qui se produit après une injection massive. Dans les conditions physiologiques, cette fixation se fait sur les alpha-globulines. Ils émettent l'hypothèse que dans l'anémie mégalo-blastique il y aurait un défaut de transport de B 12. MILLER (4) montre la présence d'un facteur sérique qui est indispensable à l'action de la vitamine. Il s'agirait d'une alpha-2 ou bêta-globuline qui transporterait la vitamine B 12. MILLER montre aussi (5) que la vitamine B 12 ajoutée au sérum in vitro se fixe essentiellement sur les bêta-globuli-

(1) H.L. ROSENTHAL and H.P. SARETT, The Jour. of Biol.Chem. 1952 vol. 199, p. 433.

(2) R.B. THOMSON, Blood 1952 vol. 7 p. 522.

(3) W.R. PITNEY, M.F. BEARD, E.J. VAN LOON, J. of Biol.Chem. 1954 vol. 207 p. 143.

(4) Q.N. MILLER, Arch. of Bioch. and Bioph. 1957 vol. 72 p. 8.

(5) A. MILLER, Jour. of Clin.Investig. 1958 vol. 37 p. 556.

nes, mais il pense comme PITNEY qu'in vivo le transport se ferait par une alpha-globuline, la bêta-globuline ne fixant que l'excès de vitamine B 12. PENDL et FRANZ (1) confirment à nouveau que la présence du suc gastrique et du sérum humain normal sont nécessaires à la maturation des mégalo blasts en culture par la vitamine B 12. Ils trouvent que l'alpha-globuline joue un rôle dans ces modifications.

Nous avons vu, dans le paragraphe sur le transport des hormones hypophysaires que des produits d'un poids moléculaire assez élevé pouvaient être liés à des protéines sériques. Mais à ce sujet, l'exemple de l'hémoglobine est encore plus démonstratif. POLONOVSKI et JAYLE ont montré, il y a vingt ans, que l'hémoglobine est fixée par une protéine sérique. Ils l'ont dénommée haptoglobine. L'importance physiologique de cette fixation, entrevue déjà par POLONOVSKI, est remise en valeur ces derniers temps. ALLISON (2) et LAURELL (3) déterminent l'importance quantitative des combinaisons entre l'hémoglobine et les haptoglobulines. 135 mg d'oxyhémoglobine peuvent être fixés dans cette association par 100 ml de sérum. Cette hémoglobine ne passe pas à travers le filtre rénal. Ainsi l'hémoglobinurie est observée quand l'hémolyse dépasse le pouvoir de fixation de l'haptoglobine. Dans certaines hémoglobinuries on ne trouve pas d'haptoglobine. Les auteurs en déduisent l'importance de ce transport dans l'explication de certains syndromes pathologiques. Au point de vue physiologique, l'haptoglobine jouerait un rôle dans le maintien de la balance du fer en évitant sa perte à

-
- (1) I. PENDL and W. FRANZ, Nature 1958 vol.181 p. 488.
 - (2) A.C. ALLISON and W. REES, British Medical jour. 1957 vol. 2 p. 1137.
 - (3) C.B. LAURELL and M. NYMAN, Blood 1957 vol. XII, p. 493.

travers le filtre rénal.

Quand on examine les substances transportées dans le sérum, on trouve dans les fractions de mobilité rapide ou intermédiaire de grandes quantités de glucides et de lipides qui, au point de vue quantitatif dépassent les différentes substances transportées que nous avons déjà envisagées. Si l'étude physico-chimique de ces différentes fractions est suffisamment poussée, la signification physiologique des glucides et lipides liés n'est pas bien définie. A priori nous pouvons admettre deux hypothèses. Dans la première, les groupements prosthétiques des protéines peuvent augmenter le pouvoir de solubilisation et donc de transport ; c'est ce que suggèrent DZIEWIATKOWSKI et DI FERRANTI (1). Ces auteurs pensent que les sulfates sont fixés à la protéine par l'intermédiaire d'un sucre. Nous tirons des travaux de LIBERMAN et OVE (2) la deuxième hypothèse. Ces auteurs montrent qu'une culture de cellules humaines d'origine appendiculaire a besoin pour se développer d'alpha-glucoprotéines. Ces protéines apportent des sucres qui ne peuvent être synthétisés par les cellules des mammifères. D'autres auteurs (3) montrent l'effet favorable de la fétuine sur les cultures cellulaires. L'étude des différentes fractions de COHN sur la croissance des cellules montre (4) que les fractions I et II n'ont aucune action. L'activité sur la multiplication cellulaire serait localisée dans les fractions III et IV.

-
- (1) M.D. DZIEWIATKOWSKI and N. DI FERRANTI, J. Biol. Chem. 1957 vol. 227 p. 347.
(2) I. LIBERMAN and P. OVE, Biochimica et Bioph. Acta 1957 vol. 25 p. 449.
(3) H.W. FISHER, T.T. PUCK and G. SATO, Proceed. of the Natio.Acad.Sci. 1958 vol.44 p.4
(4) P.L. BAZELAY and al., Vox Sanguinis 1948 vol. 3 p. 51.

Pour les lipoprotéines nous trouvons des faits et des hypothèses analogues. Les lipoprotéines peuvent être des transporteurs, leur copule lipidique solubilisant des substances hydrophobes comme nous l'avons vu, ou bien leur groupement prosthétique peut être un élément important intervenant directement dans le métabolisme en tant qu'aliment cellulaire. En effet, les lipoprotéines plasmatiques apportent une solution satisfaisante pour le transport de grandes quantités de lipides ; ainsi de 8 à 12 % des protéines plasmatiques sont capables de transporter presque tous les lipides sous forme soluble.

De remarquables travaux avec les isotopes ont montré (1) que le cholestérol sanguin était le précurseur de la progestérone, des hormones surrénaliennes (2) et des acides biliaires (3).

Les lipides provenant d'un repas riche en graisse sont transportés essentiellement sous forme de chylomicrons vers les lieux de réserve ou d'utilisation. Pendant la phase de jeûne, les lipides transportés par les protéines sériques constituent un aliment cellulaire de première importance. Mais la forme de mobilisation des dépôts graisseux n'est pas bien définie. Les études faites avec les isotopes montrent que les triglycérides (4) et les acides gras non estérifiés (5) peuvent constituer des

-
- (1) K. BLOCH, the Jour. Biol.Chem. 1945 vol. 157 p. 661.
 - (2) O. HECHTER, M.M. SOLOMON, A. ZAFFARONI and G. PINCUS, Arch.Biochem. and Biophy. 1953 vol. 46 p. 201.
 - (3) M.D. SIPERSTEIN and I.L. CHAIKOFF, Feder. Proceed. 1955 vol. 14 p. 767
 - (4) M.W. BATES, Amer.J.Physiol. 1958 vol.194 p. 446.
 - (5) D.S. GOODMAN, R.S. Jr. GORDON, Amer.J. Clin.Nutrit. 1958 vol. 6 p. 669.

formes de transport des graisses. Ces deux types de métabolites sont liés à des copules protéiques comme nous allons le voir. Le transport des triglycérides est assez complexe ; nous allons d'abord envisager les chylomicrons transporteurs de triglycérides pendant la phase digestive.

Si les expériences de HAVEL, FREDRICKSON(1), FRENCH et MORRIS (2) nous montrent que les triglycérides marqués des chylomicrons injectés, disparaissent beaucoup plus rapidement que ceux des autres lipoprotéines. On ignore sous quelle forme ils fournissent leurs triglycérides. Ces chylomicrons peuvent quitter tels quels le courant circulatoire ; FRENCH et MORRIS (2), suggèrent un processus de phagocytose par le système réticulo-endothélial. Mais ils peuvent se transformer aussi dans le sang en une forme plus diffusible. Cette deuxième façon fut beaucoup étudiée après la découverte par HAHN en 1943 de l'action clarifiante de l'héparine injectée in vivo sur les sérums lactescents. Ce phénomène résulte de l'action du clearing-factor ou lipoprotéine lipase, sécrétée par l'organisme sous l'influence de l'héparine. Il hydrolyse les triglycérides et libère des acides gras qui vont se fixer sur l'albumine. Le clearing-factor peut donc jouer un double rôle dans le métabolisme des lipides ; 1°) il régularise pendant le jeûne l'apport des acides gras pour l'oxydation des tissus ; 2°) il provoque la disparition de l'hyperlipémie alimentaire (3). Cependant, le rôle

- (1) R.J. HAVEL and D.S. FREDRICKSON, J.Clin. Invest. 1956 vol. 35 p. 1025.
- (2) J.E. FRENCH and B. MORRIS, J. Physiol. 1957 vol. 138 p. 326.
- (3) S.W. LEVY, Rev.Canad. de Biol. 1958 vol. 17 p. 1.

physiologique du clearing-factor est mis en doute par certains auteurs (1). Si KORN (2) a isolé du coeur et des tissus adipeux un clearing-factor, on n'a pas pu mettre en évidence de façon certaine une telle activité dans le sérum normal.

Différents auteurs (3) (4) sont arrivés à la conclusion qu'un cycle des lipoprotéines intervient dans le transport des triglycérides. Ils se basent sur la rapide disparition des lipoprotéines de Sf élevées et l'apparition de lipoprotéines de Sf faibles après un repas riche en graisses et aussi sur la constitution chimique. Au fur et à mesure que l'on descend dans le spectre des lipoprotéines de faible densité décrites par GOFMAN, on constate que le pourcentage des triglycérides diminue. L'injection de lipoprotéines de Sf élevées à un lapin est suivie rapidement de la disparition de celle-ci et de l'augmentation de celles à Sf faibles. La conversion se fait toujours des Sf forts vers les Sf faibles et jamais en sens inverse. GITLIN et CORNWELL (5) montrent que les lipoprotéines de Sf supérieurs à 10 se transforment en Sf 0 - 10 qui disparaissent après une demi-vie de trois jours. SWANK et FELLMAN (6) signalent que l'injection intraveineuse de chyle à un chien provoque l'augmentation des β -globulines, suivie plusieurs heures

- (1) D.S. FREDRICKSON and R.S. GORDON, J. Physiol. Reviews 1958 vol. 38 p. 585.
- (2) E.D. KORN, J. Biol. Chem. 1955 vol. 215 p. 1
- (3) H.B. JONES and al., Amer. Jour. Med. 1951 vol. II p. 358.
- (4) F.T. PIERCE Jr., Metabolism 1954 vol. 3 p. 142.
- (5) D. GITLIN and D. CORNWELL, J. Clin. Invest 1956 vol. 35 p. 706.
- (6) R.L. SWANK and J.H. FELLMAN, Amer. J. of Physiol. 1958 vol. 192 p. 318.

après d'une augmentation des alpha-globulines. Mais l'existence d'un tel cycle se heurte à de grandes difficultés au point de vue chimique, car l'étude des acides aminés terminaux a révélé que le copule protidique n'était pas unique (1) (2) (3), ce qui rend improbable une filiation simple entre les diverses lipoprotéines sériques.

Le transport des acides gras est beaucoup plus simple. LINDGREN (4) pense que les acides gras non estérifiés sont dans le sang sous forme de complexes solubles avec l'albumine. DE WITT et GOODMAN (5) étudient la fixation des acides gras sur une albumine humaine très purifiée. Ils montrent que la molécule d'albumine présente trois types de motifs, classés par ordre d'affinité décroissante pour les acides gras. Le premier type en comporte deux, le second cinq et le troisième une vingtaine environ. Les deux motifs du premier type présentent une affinité sélective pour les acides gras à longue chaîne comme les acides palmitique, stéarique, oléique et linoléique. Ces résultats expliquent la difficulté d'obtenir une albumine privée d'acides gras. GORDON (6) et LAURELL (7) étudient

-
- (1) J. AVIGAN , R. REDFIELD and D. STEINBERG, Biochim.Biophys. Acta. 1956, vol. 20 p.527.
 - (2) B. SHORE, Arch. Biochem.Biophys. 1957 vol. 71 p. I.
 - (3) M. RODBELL , Science 1958, vol. 127 p. 701.
 - (4) F.T. LINDGREN, A.V. NICHOLS and N.K. FREEMAN, J. Phys.Chem. 1955 vol. 59 p. 930.
 - (5) S. DE WITT and D.S. GOODMAN, J. Amer.Chem. Soc. 1958 vol. 80 p. 3892.
 - (6) R.S. GORDON, the J. of Clin.Invest. 1955 vol. 34 p. 477.
 - (7) S. LAURELL, Scand.Jour.Clin.Lab.Invest. 1955 vol. 3 p. 29.

la fixation des acides gras par les lipoprotéines. Cette fixation est réversible et semble moins importante que la liaison des acides gras avec l'albumine, tant sur le plan quantitatif que du point de vue de l'énergie de la liaison.

-:-

RESUME ET CONCLUSION

-:-

Nous avons montré, au cours de l'exposé historique, que l'hyper-alpha-globulinémie et l'augmentation des glucoprotéines se rattachent aux mêmes syndromes, aussi bien pathologiques que physiologiques. D'ailleurs beaucoup d'auteurs étudient simultanément ces deux phénomènes et donnent des hypothèses communes pour les expliquer. Nous avons aussi signalé que les hypothèses les plus communément admises au sujet de la pathogénie des hyper-alpha-glucoprotéidémies (origine inflammatoire ou dépolymérisation de la substance fondamentale) ne rendent pas compte de l'ensemble des faits.

Par contre, il nous semble possible que la pathogénie des hyper-alpha-glucoprotéidémies puisse recevoir des éclaircissements si l'on admet que les globulines autres que les gamma-globulines servent au transport physiologique de métabolites. En effet dans tous les états où le taux des alpha-glucoprotéines augmente, nous pouvons admettre que le besoin de transport sanguin de métabolites s'est accru. Il en est ainsi à coup sûr pendant la grossesse et l'état foetal dans lesquels le sang a à subvenir aux besoins de tissus à développement rapide. Nous pouvons aussi admettre que l'appel de métabolites intervient chaque fois que des tissus pourtant adultes ont perdu une partie de leur masse protoplasmique ; grâce à l'équilibre physiologique, la réaction de

l'organisme va se faire en faveur de la reconstitution du protoplasme détruit ou perdu. Nous comprenons dès lors, que notre théorie des alpha et bêta-globulines transporteurs de métabolites puisse rendre compte de l'hyper-alpha-glucoprotéidémie qui survient à la suite des atteintes graves de l'état général, et à la suite des états de dénutrition et de cachexie. En effet dans tous ces états une fonte tissulaire est mise en jeu et d'après ce que nous venons de dire, l'appel de métabolites des tissus doit se produire.

D'autre part, les faits rapportés dans la deuxième partie de cet exposé prouvent qu'effectivement les protéines sériques de mobilité électrophorétique rapide ou intermédiaire, correspondent bien à des transporteurs. Nous avons trouvé liées à ces protéines des substances de la plus haute importance physiologique (oligoéléments, hormones, vitamines, aliments respiratoires et substances de déchets). Ces liaisons présentent pour l'organisme de nombreux avantages (solubilisation de corps quasi insolubles permettant d'atteindre des concentrations efficaces ; diminution de la toxicité de certains éléments qui seraient dangereux à l'état libre ; économie pour l'organisme, la liaison évitant la perte de substances précieuses à travers le filtre rénal). En outre ces protéines sériques ne seraient pas de simples transporteurs passifs. La variation du taux de la protéine fixatrice permettrait à l'organisme de modifier l'activité physiologique de la substance transportée ; l'hormone thyroïdienne fournit un exemple à ce sujet. Il faut aussi noter qu'à cette conception physiologique correspond une pathologie dont les deux exemples les plus caractéristiques sont : la maladie de Wilson et l'anémie pernicieuse. Ces deux maladies sont en effet caractérisées

par la carence de la globuline fixatrice.

La théorie des transporteurs a été primitivement émise par BENNHOLD (1) qui se base essentiellement sur la fixation par l'albumine sérique d'anions organiques complexes. A notre avis, cette théorie sous cette forme n'a pas de contenu physiologique. Le sérum contient la quantité colossale de 8 % de protéides. Il n'est donc pas étonnant que diverses substances puissent être fixées plus ou moins accidentellement par ces protéines. Il en est ainsi pour la plupart des fixations présentées par l'albumine sérique. Il en est tout autrement des alpha et bêta globulines. Dans ces dernières fixations, à chaque métabolite correspond une globuline bien définie qui se lie avec le métabolite considéré d'une manière hautement spécifique. La comparaison s'impose dès lors avec l'hémoglobine dont l'affinité pour l'oxygène sert au transport de cet élément au sein des hématies. De plus, si l'on donne aux fixations sur l'albumine une signification physiologique, la diminution de l'albumine ne s'explique pas dans les états d'hyper-alpha-glucoprotéidémie. Ces syndromes sont caractérisés comme nous l'avons dit, par un accroissement de l'appel de métabolites. Cette baisse du taux de l'albumine associée à l'augmentation des alpha-globulines est un phénomène bien connu. CHOW (2) fut l'un des premiers à attirer l'attention sur la corrélation de ces deux phénomènes et à les lier à la balance azotée négative. Nous avons aussi constaté que, dans les conditions physiologiques, on trouve les substances fixées essentiellement sur les globulines. La fixa-

(1) H. BENNHOLD, Verh.Deut.Ges.Inn.Med. XLII
Congrès Wiesbaden 1930.

(2) B.F. CHOW, Jour.Clin.Invest. 1947 vol.26
p. 883.

tion sur l'albumine n'apparaît que lorsque les globulines sont saturées. Pour renforcer notre hypothèse on peut signaler que l'organisme se passe parfaitement de l'albumine comme le prouve l'analbuminémie (1). Par contre, la disparition ou la forte diminution de globulines s'accompagne de syndromes graves : agammaglobulinémie, maladie de Wilson et peut-être de Biermer.

Ainsi nous voyons que l'hypothèse des transporteurs émise par BENNHOLD et reprise par GRABAR (2) pour les gamma-globulines, semble vraiment s'appliquer dans les conditions physiologiques aux alpha et bêta-globulines, comme SANDOR (3), l'a précisé.

-:-

-
- (1) L'analbuminémie est un syndrome rare, isolé récemment par BENNHOLD. On ne décèle dans cet état que des traces infimes d'albumine par l'immunochimie. Pourtant les sujets ne présentent aucun symptôme de quelque gravité (voir par exemple, H. OTT, Ztsch. Ges. Exp. Med. 1957 vol. 128 p. 340).
 - (2) P. GRABAR, Les globulines du sérum sanguin, Desoer Edit. Liège 1947.
 - (3) G. SANDOR, Sang 1956 vol. XXVII p. 597.

Vu :
Le Président :
signé : M.F. JAYLE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

